

THESIS

TÜBINGEN

1967

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. K. Brecht

Über die Wirkung von Magnesium-Ionen auf die vegetative
neuromuskuläre Übertragung an der Froschlunge

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung eines Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
DORIS KRAUSS
aus Viernheim

8816

1967

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. K. Brecht

Über die Wirkung von Magnesium-Ionen auf die vegetative
neuromuskuläre Übertragung an der Froschlunge

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung eines Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
DORIS KRAUSS
aus Viernheim

1967

Dekan:

Prof. Dr. W. Schneider

Berichterstatter:

Prof. Dr. K. Brecht

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
Einleitung	1 - 2
Methode	2 - 3
Ergebnisse	4 - 6
I. Die Wirkung von Ca^{++} -Mangel	4 - 5
II. Der Effekt von Mg^{++} in Ca^{++} -freier Aussenlösung	5
III. Die Wirkung von Mg^{++} in normaler Ringerlösung mit 1,8 mmol Ca^{++}	5 - 6
Besprechung	6 - 12
Zusammenfassung	12 - 13
Abbildungen	14 - 17
Literatur	18

Es darf als gesichert gelten, daß Ca-Ionen (Ca^{++}) bei der Freisetzung von Überträgersubstanzen eine wichtige Rolle spielen, wahrscheinlich dadurch, daß sie bei der Depolarisation der Membran ins Innere der Nervenendformation einströmen und dort die Freisetzung des Transmitters aus seinen Speichern ermöglichen (s. z. B. BACQ 1963, KLAUS u. LÜLLMANN 1964). Mg-Ionen (Mg^{++}) sind dabei Antagonisten der Ca^{++} . Durch Verschiebung des Mg/Ca-Verhältnisses bedingen sie einen relativen Ca-Mangel, woraus eine verminderte Acetylcholinabgabe aus den Speichern der Nervenendigungen resultiert. Dieser Einfluss der Ca^{++} und Mg^{++} auf die Erregungsübertragung konnte an der motorischen Endplatte, am peripheren Ganglion, am Nebennierenmark und an der Speicheldrüse (Acetylcholinfreisetzung) nachgewiesen werden. Die Rolle dieser Ionen an anderen Überträgerstrukturen und an der postganglionären sympathischen Transmission ist wenig untersucht. BURN und GIBBONS (1965) stellten am isolierten Ileumpräparat des Kaninchens eine Abhängigkeit der Noradrenalinfreisetzung aus der elektrisch gereizten postganglionären Faser von der Ca^{++} -Konzentration in der Badeflüssigkeit fest. Dieser fördernde Ca-Effekt wird durch Magnesium antagonisiert. JESCHKE und BRECHT (1965) sahen am Nerv-Lungenpräparat des Frosches, daß bei elektrischer Reizung des sog. Vagosympathicus durch Ca^{++} ein die Erschlaffung der glatten Lungenmuskulatur verursachender Überträgermechanismus gefördert bzw. eine die Verkürzung auslösende Innervation ge-

hemmt wird. Wir haben diese Untersuchungen auch auf Magnesium ausgedehnt und gefunden, daß es sich antagonistisch zum Calcium verhält, d.h. Magnesium hemmt die zur Relaxation bzw. fördert die zur Verkürzung führende Transmission. Darüber wird nachfolgend berichtet.

Methode

Eine Beschreibung der Herstellung des isolierten Nerv-Lungenpräparates von *Rana esculenta*, der Reiz- und Registrieranordnung erfolgte in früheren Veröffentlichungen (BRECHT und JESCHKE 1962, JESCHKE 1962, JESCHKE und BRECHT 1965). Die Basis der herauspräparierten Lunge wurde auf einem in einer feuchten Kammer befindlichen Korkplättchen befestigt und die Spitze über einen Faden mit einem Hebelsystem verbunden, das die Längenänderungen der Lunge auf einen photoelektrischen Wandler mit angeschlossenem Kompenso-graphen übermittelte oder sie durch einen Stirnschreiber direkt auf einem Rußkymographion registrierte. Der Lungennerv wurde über zwei Platinelektroden mit Rechteckimpulsen von 10 msec. Dauer gereizt, bei 6 V, 10 Hz und 20 Sek. Reizzeit (Stimulator II, Hugo Sachs-Elektronik).

Die Lunge wurde in Anlehnung an die Übertropfmethode von GADDUM (1953) mit einer konstanten Tropfenzahl von 6 pro Minute übertropft. Die Lösungen konnten mit Hilfe eines Zweiwege-Hahns rasch gewechselt werden. Zusammensetzung der normalen Ringerlösung (NR) in mmol pro Liter: 115 NaCl, 2,5 KCl, 1,8 CaCl₂,

mit Phosphatpuffer auf pH 7,1 eingestellt. Veränderungen im Ca- oder Mg-Gehalt wurden durch Variation der Na^+ unter Wahrung der Isotonie durchgeführt.

Durch rhythmische Reizung des Lungenervens gelangen sowohl Verkürzung als auch Erschlaffung auslösende Impulse an die glatte Muskulatur der Lunge. Bei Anwendung der vorstehend angegebenen Größen überwiegt unter der Einwirkung normaler Ringerlösung (ohne MgCl_2) fast immer die Relaxation, so daß oft nur eine flüchtige Initialverkürzung erkennbar wird (vgl. BRECHT und JESCHKE 1962, JESCHKE und BRECHT 1965)*. Zur Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Verkürzung} - \text{Erschlaffung}}{\text{Gesamtamplitude}} \quad (\text{jeweils in mm})$$

Danach können die Resultate variieren zwischen +1 (nur Verkürzung) und -1 (nur Erschlaffung). Null resultiert, wenn die Amplituden der Verkürzung und Erschlaffung gleich groß sind. Diese Werte werden in den graphischen Abbildungen als Ordinate dargestellt, in der Abszisse steht die Zeit (Dauer der Einwirkung der Lösung und Zeitpunkt der einzelnen Reizungen des Nerven).

* Eine jahreszeitliche Abhängigkeit ist möglich, aber noch nicht systematisch untersucht.

Ergebnisse

I. Die Wirkung von Ca^{++} -Mangel:

Unter der Einwirkung normaler Ringerlösung (die CaCl_2 aber kein MgCl_2 enthält) überwiegt bei Reizung des Lungenervens mit der gewählten Reizstärke und -frequenz (6 V, 10 Hz) die relaxierende Wirkung. Nach einer mehr oder weniger ausgeprägten initialen Verkürzung, die nicht selten ganz fehlen kann, folgt eine meist kräftige - in Abhängigkeit von der Reizdauer - mehr oder weniger lang anhaltende Erschlaffung, die nach Aufhören der Reizung wieder vollständig zurückgeht. Diese Reaktion ist über Stunden wiederholbar. Lässt man das Ca in der Ringerlösung jedoch ganz weg, so nimmt bei wiederholter Reizung des Nerven die Verkürzung allmählich zu, während die Erschlaffung immer schwächer wird, um schliesslich nach Stunden auf einen geringen Rest zurückzugehen oder ganz zu verschwinden (Abb. 1 a und Abb. 2 Kurve 1).

Es war von Interesse, den minimalen Konzentrationsbereich an Ca^{++} kennen zu lernen, der die Abnahme der Erschlaffung zu verhindern oder doch weitgehend zu unterdrücken vermag. Dieser liegt etwa zwischen 0,3 - 0,6 mmol Ca^{++} (s. Abb. 2 Kurve 2).

Eine Erhöhung der Ca^{++} -Konzentration in der Aussenflüssigkeit über die Norm wirkt sich, wie JESCHKE und BRECHT (1965) schon festgestellt haben, zunächst fördernd auf die nervös ausgelöste Relaxation des Lungentonus aus, aber nur bis etwa in den Bereich von 6 mmol. Weitere Erhöhung wirkt hemmend auf die

Erschlaffung, während die Verkürzung noch zunimmt und erst bei sehr viel grösseren Konzentrationen zurückgeht.

II. Der Effekt von Mg^{++} in Ca^{++} -freier Aussenlösung:

Im Prinzip handelt es sich um eine Beschleunigung des Ca^{++} -Mangel effektes, d. h. die nervös ausgelöste Erschlaffung wird schneller insuffizient als in Ca^{++} -freier Ringerlösung allein (vgl. Abb. 2 Kurve 1 mit Abb. 3, ferner Abb. 1 b). Auch wenn man die Lunge am Anfang mit normaler Ringerlösung behandelt und dann auf Ca^{++} -freie und Mg^{++} -haltige Ringerlösung umschaltet, entwickelt sich relativ rasch schon bei geringeren Mg^{++} -Konzentrationen (1,8 - 6 mmol) eine Relaxationsinsuffizienz. Der Vorgang ist reversibel, wenn man Ca^{++} zugeibt, wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, Ca^{++} und Mg^{++} sind also Antagonisten.

III. Die Wirkung von Mg^{++} in normaler Ringerlösung mit 1,8 mmol Ca^{++} :

Wenn die Wirkung von Mg^{++} durch Zugabe von Ca^{++} rückgängig gemacht werden kann, dann muss dieser Antagonismus auch von Anfang an bestehen, wenn man beide Ionen gleichzeitig einwirken lässt.

In einer Aussenlösung, die kein Ca aber dafür 1,8 mmol $MgCl_2$ enthält, geht - wie Abb. 3 gezeigt hat - die nervös ausgelöste Relaxation allmählich zurück und kann ganz aufhören. Dieser Effekt bleibt aus, wenn die Lösung 1,8 mmol $CaCl_2$ enthält und eine äquimolare oder die doppelte Menge $MgCl_2$ zugegeben wird (Kurve 1 und 2 der Abb. 4). Auch bei der fünffachen Mg -Konzentration wird die Relaxation in Gegenwart von 1,8 mmol Ca^{++}

nur langsam reduziert. In Kurve 3 der Abb. 4 überwiegt die Erschlaffung noch nach 4 Stunden. Erst bei höheren Mg^{++} -Konzentrationen (18 mmol in Kurve 4 der Abb. 4) wird sie rascher unterdrückt. Im Ganzen sprechen diese und auch weitere mit variierten Ca^{++} und Mg^{++} von uns durchgeführten Versuche für ein Überwiegen des Einflusses der erschlaffungsfördernden Ca^{++} gegenüber dem der erschlaffungshemmenden Mg^{++} .

Besprechung

Der sogenannte N. vagus des Frosches wird als ein parasympathisch-sympathisch gemischter Nerv angesehen und daher N. Vagosympathikus genannt. Er versorgt u. a. auch Herz und Lungen. Am Herzen überwiegt bei rhythmischer Reizung des Nerven meist der Vaguseffekt (Abnahme der Frequenz und Kontraktionshöhe), an der Lunge der "sympathische" Effekt (Erschlaffung der glatten Muskulatur der Lunge, d. h. Tonusabnahme). Es ist nicht erwiesen, ob die zur Kontraktion der Lunge führende Innervation cholinergisch ist, d. h. Acetylcholin als Transmitter benutzt. Die große Empfindlichkeit der Lunge gegenüber Acetylcholin könnte dafür sprechen (BRECHT und KAUMANN 1949). Noch unsicherer ist die Beantwortung der Frage nach dem relaxierenden Transmitter. Auf Adrenalin und Noradrenalin zeigen sich, wie schon früher festgestellt wurde (JESCHKE und BRECHT 1965), relativ schwache und zudem variable Effekte: geringe Konzentrationen (10^{-7} g/ml) können Verkürzungen machen oder bleiben meist unwirksam. Höhere Konzen-

trationen (10^{-6} bis 10^{-5}) wirken verlängernd, oder es können beide Reaktionen nacheinander auftreten. Der einzige, uns bekannte physiologische Stoff, der den Tonus der glatten Muskulatur immer senkt und gegen den die Lunge sehr empfindlich reagiert ist 5-Hydroxytryptamin (5-HT) (vgl. BRECHT und JESCHKE 1962).

Es besteht somit die Möglichkeit des Vorhandenseins mehrerer Innervationsarten: eine sympathische mit α - und β -Rezeptoren, eine cholinergische, für die Erschlaffung eine serotoninergetische und vielleicht spielen auch Polypeptide eine Rolle als Transmitter (vgl. SINGH 1963). Ein relaxierender Stoff konnte bei Durchströmung der Lunge gewonnen werden (noch unveröffentlichte Versuche von W. SCHNIZER 1966), doch ist wegen der sehr geringen Mengen, die bei der Reizung an die Durchströmungsflüssigkeit abgegeben werden, eine Identifizierung des Stoffes noch nicht mit Sicherheit gelungen. Möglicherweise handelt es sich um 5-HT.

Wie immer die Überträgermechanismen für die Erschlaffung aber auch aussehen mögen, ihre Beeinflussung durch Ca^{++} und Mg^{++} ist gerade entgegengesetzt: Ca^{++} fördern, die Mg^{++} dagegen hemmen den relaxierenden Innervationsvorgang. So führt Ca-Entzug zu einer ständigen Abnahme der nervös ausgelösten Erschlaffung, während die Verkürzung zunimmt und über Stunden erhalten bleibt. D. h. es tritt selbst nach stundenlanger Ca-Verarmung in Ca-freier Ringerlösung keine kontraktile Insuffizienz der glatten Muskulatur der Lunge ein und auch kein Versagen des zugehörigen Überträgermechanismus. Dagegen fällt der relaxierende Prozess ganz oder fast ganz aus.

Die Effekte stellen sich nicht sehr schnell ein, wahrscheinlich deswegen, weil bei der Übertropfmethode das innere Milieu des Organs nicht so rasch geändert wird wie bei einer Durchströmung vom Gefäßsystem her.

Wir haben untersucht, mit welchem Minimum an Ca^{++} im Aussenmedium die Erschlaffungsreaktion erhalten bleibt. Deutlich wirksam sind bereits Ca^{++} -Konzentrationen von 0,1 - 0,3 mmol, sicher wirksam solche von 0,3 - 0,6 mmol, d. h. auch nach Stunden überwiegt bei Reizung des Lungennerven die erschlaffende Reaktion (vgl. Abb. 2).

Ob der eine Verkürzung auslösende Innervationsmechanismus überhaupt Ca nötig hat, muss offen bleiben. Es könnten Spuren von Ca an strategisch wichtigen Stellen zurückgehalten werden, die ausreichen, die Funktion aufrecht zu erhalten. Mg^{++} vermögen jedenfalls die Kontraktion nicht zu hemmen. Ob sie sie fördern, kann vorerst nicht mit Sicherheit entschieden werden, da durch diese Ionen der relaxierende Überträgermechanismus gehemmt wird, der bei der Reizung des Lungennerven ebenfalls in Aktion tritt. Schon allein dadurch könnte der kontrahierende Effekt stärker zum Vorschein kommen. Um eindeutig entscheiden zu können, müsste man die verschiedenen Nervenfasern getrennt reizen, wie dies z. B. v. MURALT (1946) für die isolierte Reizung der das Froschherz versorgenden parasympathischen und sympathischen Nervenfasern beschrieben hat. Eine ähnliche Technik soll auch für das Nerv-Lungenpräparat versucht werden.

In Ca-freier Ringerlösung wirken schon relativ geringe Konzentrationen von Mg (1,8 bis 10,8 mmol) hemmend auf die Erschlaffung. Die Hemmung tritt rascher ein als bei Ca-Entzug allein, wie aus einem Vergleich der Kurven der Abb. 2 und 3 hervorgeht; mit Mg wird die "Nullinie" bereits innerhalb der ersten Stunde überschritten.

Die Versuche mit Mg in Ca-haltiger Ringerlösung zeigen, daß die Ca^{++} wirksamer sind. Erst eine ca. 5- bis 10-fach höhere MgCl_2 -Konzentration führt zu eindeutigen und relativ rasch eintretenden Hemmungen. Die fördernde Wirkung von Ca^{++} auf die Erschlaffung ist somit stärker als die hemmende der Mg^{++} . Die indirekt ausgelösten Kontraktionen dagegen werden durch Mg bis zu den untersuchten Konzentrationen von 18 mmol überhaupt nicht gehemmt.

Diese Befunde sind in verschiedener Hinsicht von Bedeutung. Sie zeigen eine weitgehende Unabhängigkeit des kontrahierenden neuromuskulären Überträgermechanismus von den Ca^{++} und Mg^{++} im Aussenmilieu. Dadurch ist die Rolle von Acetylcholin zwar nicht ausgeschlossen aber immerhin fragwürdig. Denn wo immer man bisher Acetylcholin als Transmitter nachweisen konnte, fand man auch eine Abhängigkeit seiner Freisetzung von Ca^{++} , die sie fördern, und von Mg^{++} , die sie hemmen (HARVEY und MAC INTOSH 1940, kurze Übersicht bei KLAUS und LÜLLMANN 1964). Da auch Atropin und Hyoscin (selbst in höheren Konzentrationen) in den Wintermonaten, in denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, keinen (oder fast keinen) hemmenden Einfluss auf die nervös ausgelöste Kontraktion an der Froschlunge entfalten,

ist die Vermutung berechtigt, daß hier auch andere Transmitter - vielleicht mit der Jahreszeit wechselnd - ins Spiel kommen könnten (vgl. SINGH 1963).

Im Gegensatz dazu wird der relaxierende Überträgermechanismus vom Ca- und Mg-Gehalt des Aussenmediums stark beeinflusst. Denn Ca^{++} -Mangel führt, ebenso wie Erhöhung der Mg^{++} zur Insuffizienz der Erschlaffung. Der Magnesium-Effekt kann nicht auf einer unspezifischen lokalanaesthetischen Wirkung beruhen, denn dann müssten alle Nervenendigungen ausfallen und damit auch die indirekt ausgelöste Kontraktion. Dies ist aber, wie wir gesehen haben, nicht der Fall. Man darf daher wohl auf eine Hemmung der Freisetzung eines relaxierenden Transmitters aus präsynaptischen Nervenendigungen oder (und) auf eine Verminderung bzw. Aufhebung der Empfindlichkeit der postsynaptischen Membran gegenüber dem Transmitter schliessen. Da dieser noch nicht sicher bekannt ist (Adrenalin, Noradrenalin, Substanz P, Bradykinin, Oxytocin und 5-HT wirken erschlaffend), kann eine Entscheidung vorerst nicht getroffen werden. Beachtenswert sind in diesem Zusammenhange noch unveröffentlichte Befunde von W. SCHNIZER (1966) an unserem Institut. Die Wirkung von 5-HT, demgegenüber die Lunge die höchste Empfindlichkeit hat (Grenzkonzentration 10^{-9} bis 10^{-10} g pro ml), zeigt die gleiche Ca- und Mg-Abhängigkeit wie die indirekte relaxierende Reizung: sowohl Ca-Mangel als auch Erhöhung der Mg-Konzentration hemmt die 5-HT-Wirkung. Falls 5-HT in der Lunge eine Rolle als relaxierender Transmitter spielt, so würde dies bedeuten, daß Ca^{++} und Mg^{++} nicht oder nicht nur die Freisetzung dieses Überträgerstoffes

sondern auch seine Wirkung auf die postsynaptische Membran der glatten Muskulatur beeinflussen.

Eine mehrfache Wirkung von Mg auf die cholinergische (vegetative) neuromuskuläre Übertragung haben auch STRAUB und Mitarbeiter (GERHARDS, RÖTTCHER und STRAUB 1964) angenommen: eine curarisierende auf die postsynaptische Membran (ENGBAEK 1948, DEL CASTILLO und ENGBAEK 1952), eine Hemmung der ACh-Freisetzung an den präsynaptischen Nervenendigungen und eine Förderung der Acetylcholinsynthese. Nach N.K. KHANNA und V.N. SHARMA (1964) hemmen höhere Mg-Konzentrationen (3, 77 bis 7, 34 mÄq/l) u. a. den Acetylcholin- und den 5-HT-Effekt (Verkürzung) an Ileum und Magen-Fundus der Ratte. ULRICH (1965) schliesst aus seinen Versuchen am Ratten-Colon mit Antagonisten und Hemmstoffen von Transmittern auf einen zweifachen Angriffspunkt von 5-HT, einen direkten (auf die Muskelfaser) durch kleine Dosen und einen indirekten (Stimulierung intramuraler parasymphathischer Ganglien) durch hohe Dosen des Wirkstoffs.

Ob an der Lunge ähnliche Verhältnisse vorliegen, ist noch nicht systematisch untersucht. Auf keinen Fall kann hier eine Stimulierung parasymphathischer Ganglien in Frage kommen, da 5-HT den Tonus der glatten Lungenmuskulatur senkt. Welcher oder welche relaxierenden Transmitter auch immer bei der neuromuskulären Übertragung in der Froschlunge eine Rolle spielen, eine starke Abhängigkeit von Ca^{++} und Mg^{++} lässt sich aus den Ergebnissen der hier diskutierten Untersuchungen schon jetzt voraussagen. Es können demnach nur Substanzen

in Frage kommen, die diese Ionen-Abhängigkeit zeigen; 5-HT, das wir in dieser Richtung untersucht haben, zeigt diese Abhängigkeit. Darüber wird an anderer Stelle berichtet.

Zusammenfassung

Am Nerv-Lungenpräparat des Frosches wurde der Einfluß von Mg^{++} im Aussenmedium auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen sind folgende:

1. Bei rhythmischer Reizung des Lungennerven (10 Hz) folgt auf eine initiale Verkürzung eine starke und länger dauernde, reversible Erschlaffung der Lunge. Dies bedeutet, daß neben einem kontrahierenden ein antagonistischer relaxierender Überträgermechanismus in Aktion tritt.
2. Der zur Verkürzung führende Vorgang ist weder von Ca^{++} noch Mg^{++} abhängig. Denn er wird weder durch Ca-Mangel noch durch Mg-Überschuss gehemmt.
3. Dagegen ist der zur Erschlaffung führende Erregungsmechanismus stark Ca-abhängig. Bei fehlendem Ca wird er gehemmt und schließlich ganz unterdrückt. Schon eine Konzentration von 0,3 - 0,6 mmol $CaCl_2$ in der Ringerlösung reicht für die Auslösung der Erschlaffungsreaktion aus.
4. Mg^{++} sind Antagonisten der Ca^{++} , allerdings nicht in äquimolaren Mengen. Bei Anwesenheit von 1,8 mmol $CaCl_2$ in der Ringer-

lösung sind 3- bis 5-fach höhere MgCl_2 -Konzentrationen für eine teilweise und ca. 5- bis 10-fach höhere für eine totale Hemmung der Erschlaffung nötig.

5. Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die noch unbekannten Transmitter in den Lungen diskutiert. Es spricht manches dafür, daß 5-HT als relaxierende Überträgersubstanz in Frage kommt.



Abbildung 1

Die Wirkung von Ca^{++} -Mangel und von Mg^{++} im Aussenmilieu auf die durch Reizung des Nerven ausgelösten Tonusänderungen der Froschlunge.

a. Ca-freie Ringerlösung: 1 sofort nach Einwirkung von Ca-freier Ringerlösung, 2 nach 75 Min., 3 nach 105 Min., 4 nach 150 Min., 5 nach 300 Min. Man sieht den allmählichen Rückgang der Erschlaffungsphase.

b. Ca-freie Ringerlösung mit 1,8 mmol MgCl_2 :

1 Normal-Ringer, 2 Ringer ohne Ca mit 1,8 mmol MgCl_2 nach Einwirkung von 30 Min., 3 von 60 Min., 4 von 120 Min., 5 von 240 Min. s. Text!

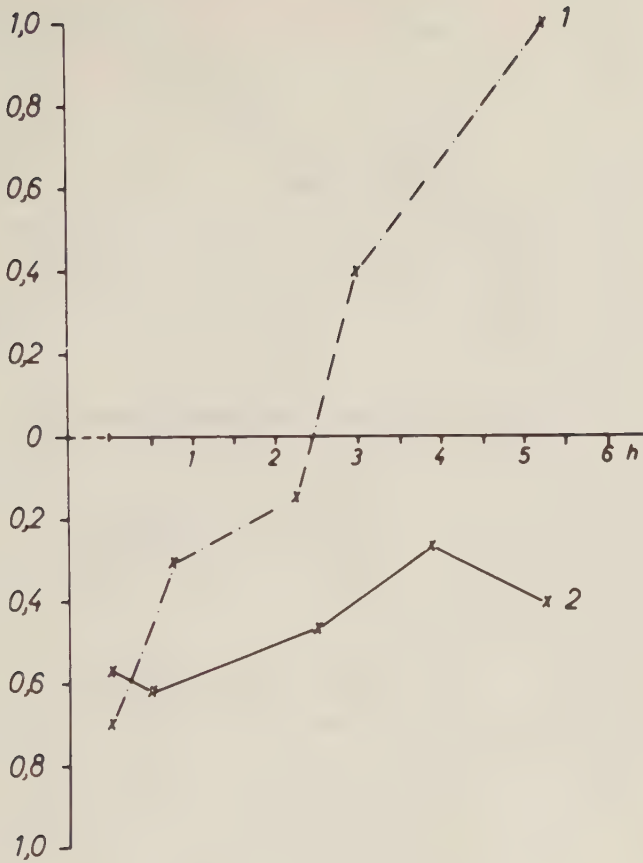


Abbildung 2

Graphische Darstellung der relativen Änderung der Verkürzungs- und Erschlaffungsamplitude (Ordinate) der indirekt gereizten Lungenmuskulatur bei Ca-freier Ringerlösung (Kurve 1) und Ringerlösung mit 0,6 mmol CaCl_2 (Kurve 2). (s. Methode und Text!)

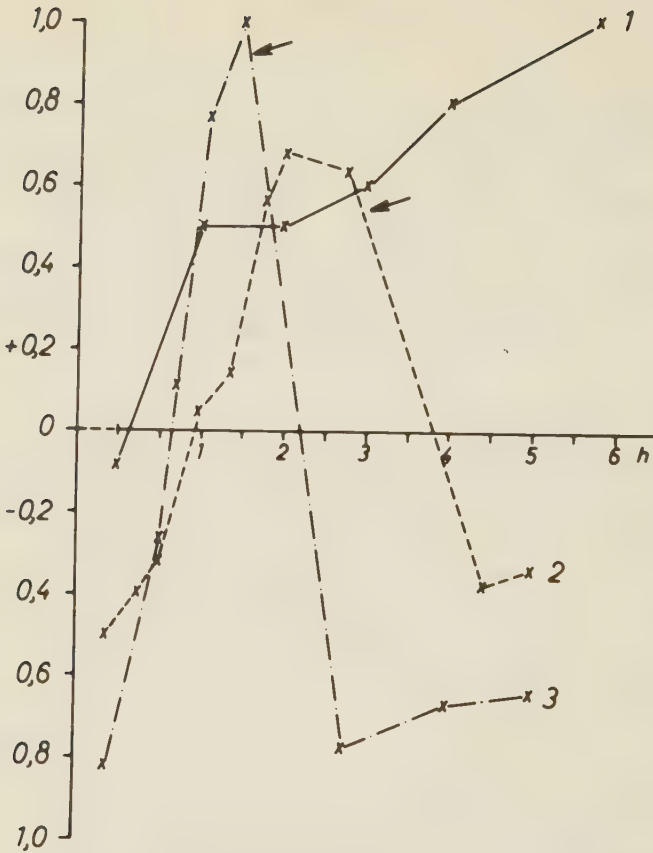


Abbildung 3

Der Einfluss von Mg^{++} in Ca^{++} -freier Ringerlösung auf die Verkürzung und Erschlaffung der Lungenmuskulatur bei Reizung des Lungennerven. Bei allen Kurven ist der erste Wert unter normaler Ringerlösung gewonnen. Kurve 1: 1,8 mmol $MgCl_2$, Kurve 2: von 3,6 auf 7,2 und 10,8 mmol $MgCl_2$ in Abständen von je 30 Min. umgewechselt. Beim Pfeil Umschaltung auf normale Ringerlösung (mit 1,8 mmol $CaCl_2$). Die Erschlaffungsreaktion kehrt wieder. Kurve 3: 10,8 mmol $MgCl_2$; auch hier beim Pfeil auf normale Ringerlösung umgeschaltet (s. Methode und Text!)

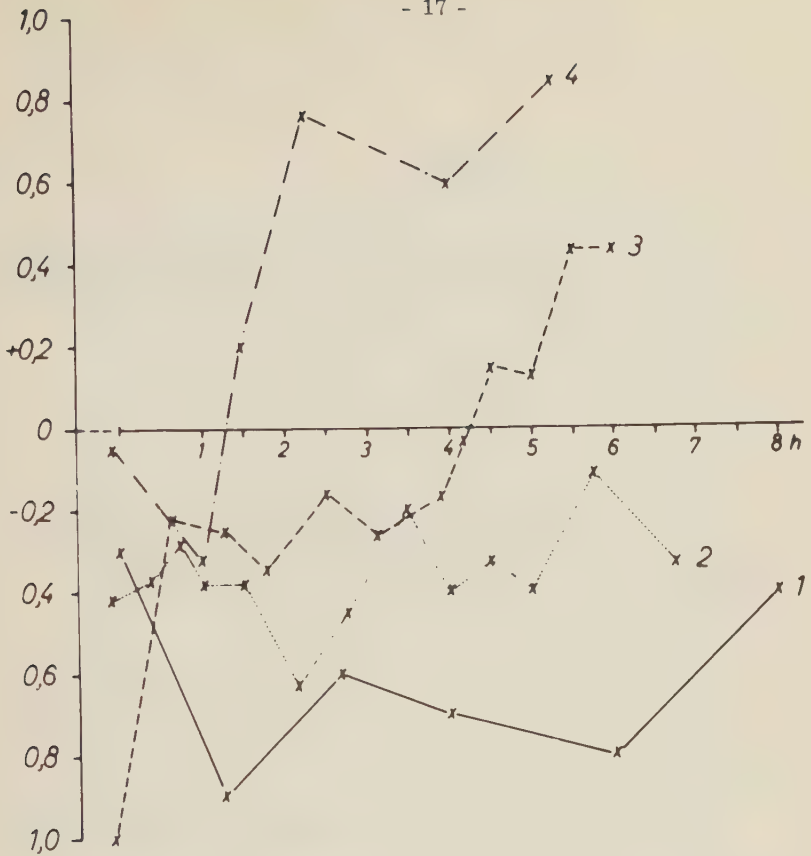


Abbildung 4

Die Wirkung von Mg^{++} in normaler Ringerlösung (mit 1,8 mmol $CaCl_2$) auf die Verkürzung und Erschlaffung der Lunge bei indirekter Reizung (Einzelheiten wie in Abb. 2 und 3).

Kurve 1: 1,8 mmol $MgCl_2$;

Kurve 2: 3,6 mmol $MgCl_2$, auch bei dieser Konzentration noch keine Hemmung der Erschlaffung. Diese beginnt erst bei noch höheren Konzentrationen (9 mmol in Kurve 3) und wird vollständig bei 18 mmol (Kurve 4). (s. Methode und Text!)

Literatur

- BACQ, Z. M. (1963): Ions Alcalino-Terreux, in Hdb. d. experim. Pharmacol.
Ergänzungswerk XVII/1, Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg
- BRECHT, K. (1943): Pflügers Archiv 246, 555
- BRECHT, K. u. H. KAUMANN (1949): Experientia 5, 412
- BRECHT, K. u. D. JESCHKE (1962): Pflügers Archiv 274, 385
- BURN, J. H. u. W. R. GIBBONS (1965): J. Physiol. (Lond.) 181, 214
- DEL CASTILLO, J. u. L. ENGBAEK (1954): J. Physiol. (Lond.) 124, 370
- ENGBAEK, L. (1948): Acta pharmacol. (Kbh) 4, Suppl. 1, 1-189
- GADDUM, J. H. (1953): Brit. J. Pharmacol. 8, 321
- GERHARDS, K. P., M. RÖTTCHER u. R. W. STRAUB (1964): Pflügers Archiv 279,
239
- HARVEY, A. M. u. F. C. MAC INTOSH (1940): J. Physiol. (Lond.) 97, 408
- JESCHKE, D. (1962): Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit des Tonus
der glatten Muskulatur der Froschlunge, Dissertation Tübingen.
- JESCHKE, D. u. K. BRECHT (1965): Z. f. Biol. 115, 55
- KHANNA, N. K. u. V. N. SHARMA (1964): Indian J. Physiol. Pharmacol. 8, 221
- KLAUS, W. u. H. LÜLLMANN (1964): Klin. Wschr. Heft 6, 253
- MURALT, v. A. (1946): Die Signalübermittlung im Nerven.
Verlag Birkhäuser, Basel
- SCHNIZER, W. (1966): unveröffentlicht
- SINGH, J. (1963): Arch. int. Pharmacodyn. 146, 350
- ULRICH, K. (1965): J. Pharm. (Lond.) 17, 710

Herrn Prof. Dr. K. Brecht danke ich für die
Überlassung des Themas und die Unterstützung
bei der Durchführung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Doris Krauß, wurde am 23. 5. 1939 als Tochter des praktischen Arztes, Dr. med. Herbert Krauß und dessen Ehefrau Irene, geb. Blaeß in Viernheim geboren.

Nach meiner Grundschulzeit trat ich im Frühjahr 1950 in das Realgymnasium Viernheim ein, wo ich im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung bestand.

Da ich beabsichtigte, Pharmazie zu studieren, war ich zwei Jahre in der Apotheke Otto Weitzel in Viernheim als Praktikantin tätig. Im Frühjahr 1961 legte ich in Darmstadt das pharmazeutische Vorexamen ab. Im Sommersemester 1961 begann ich an der Universität Heidelberg mit dem Studium der Medizin. Physikum daselbst im Herbst 1963. Die klinischen Semester studierte ich in Tübingen, Graz und Heidelberg, wo ich am 14. Dezember 1966 das medizinische Staatsexamen ablegte.

